

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Numéro de publication:

**0 404 660
A2**

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: 90401722.5

51 Int. Cl.⁵: A61K 37/02

22 Date de dépôt: 19.06.90

30 Priorité: 20.06.89 FR 8908194

43 Date de publication de la demande:
27.12.90 Bulletin 90/52

64 Etats contractants désignés:
CH DE FR GB IT LI NL

71 Demandeur: ROUSSEL-UCLAF
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

72 Inventeur: Bonfiis, Armelie
21, rue A. Crapotte
F-78700 Conflans Sainte Honorine(FR)
Inventeur: Smets, Pierre
137, Avenue du Maréchal Leclerc
F-78670 Villennes Sur Seine(FR)
Inventeur: Zalisz, René
20, rue Delattre de Tassigny
F-95180 Menucourt(FR)

74 Mandataire: Fritel, Hubert et al
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville(FR)

54 Utilisation de complexes glycoprotéines extraits de bactéries gram (-) pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau et procédé de préparation.

57 Utilisation de complexes glycoprotéiques extraits de bactéries gram (-) , pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau et procédé de préparation de ces complexes.

EP 0 404 660 A2

Utilisation de complexes glycoprotéines extraits de bactéries gram (-) pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau et procédé de préparation.

La présente invention a pour objet l'utilisation de complexes glyco-protéiques extraits de bactéries gram (-) pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau ainsi que le procédé de préparation de ces complexes.

Dans la demande française n° 2574429, la demanderesse a décrit des acylglycannes extraits de corps microbiens lysés de *Klebsiella pneumoniae*, le procédé de préparation et l'application à titre de médicament anti-allergique et immunomodulateur de cette nouvelle fraction.

Dans la demande française n° 2378855 la demanderesse a décrit de nouvelles glycoprotéines extraites de corps microbiens lysés d'*Hafnia*, le procédé de préparation et l'application à titre de médicament, et notamment de médicament anti-inflammatoire et immunostimulant de cette nouvelle fraction.

Dans la demande française n° 2315945, la demanderesse a décrit de nouvelles glycoprotéines isolées de corps microbiens lysés d'*Entérobacter cloacae*, le procédé de préparation et l'application à titre de médicament et notamment de médicament anti-inflammatoire de cette nouvelle fraction.

Enfin, dans la demande française n° 2405298, la demanderesse a décrit de nouvelles glycoprotéines isolées de corps microbiens lysés d'*Escherichia coli*, le procédé de préparation et l'application à titre de médicaments et notamment de médicament anti-inflammatoire et immunostimulant de cette nouvelle fraction.

En poursuivant ses études sur les produits précités, la demanderesse vient de trouver de façon tout à fait inattendue que des fractions provenant d'un procédé de préparation plus rapide présentaient de très remarquables propriétés dans le domaine de la cicatrisation cutanée.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation de complexes glycoprotéiques extraits de bactéries gram (-), pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau.

Parmi les complexes glyco-protéiques extraits de bactéries gram (-), on retient notamment les complexes glycoprotéiques extraits des bactéries gram (-) choisies dans le groupe formé par *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia*, *Entérobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Ozoenae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus*.

Selon l'invention, les complexes glyco-protéiques possèdent de remarquables propriétés cicatrisantes dans le traitement des brûlures, en chirurgie plastique et en alopecie.

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation des complexes glycoprotéiques tels que définis ci-dessus pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation cutanée dans le traitement des brûlures de toutes origines, dans le traitement des ulcères de la peau, en chirurgie et en alopecie.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits de *Klebsiella pneumoniae* on retient de préférence les complexes glyco-protéiques extraits de la souche de *Klebsiella pneumoniae* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I-163.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits d'*Hafnia*, on retient de préférence les complexes glycoprotéiques extraits de la souche d'*Hafnia* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.868.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits d'*Entérobacter cloacae*, on retient de préférence les complexes glycoprotéiques extraits de la souche d'*Entérobacter cloacae* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.869.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits d'*Escherichia coli*, on retient de préférence les complexes glycoprotéiques extraits de la souche d'*Escherichia Coli* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.870.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits de *Klebsiella Ozoenae*, on retient de préférence les complexes glyco protéiques extraits de la souche de *Klebsiella Ozoenae* capsulée type 4 déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.871.

Parmi les complexes glycoprotéiques extraits de *Pseudomonas aeruginosa*, on retient de préférence les complexes glyco-protéiques extraits des souches de *Pseudomonas aeruginosa* déposées à l'ATCC sous le n° 21630, et à l'Institut Pasteur à Paris respectivement, sous les n° I.872; I.873, I.874.

Enfin parmi les complexes glycoprotéiques extraits de *Proteus*, on retient de préférence les complexes glycoprotéiques extraits de la souche de *Proteus* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.875.

En étudiant l'activité des complexes glycoprotéiques de la présente demande, on a constaté que ceux-ci présentaient une remarquable activité inductrice "like" de l'EGF (Epidermal Growth Factor) facteur de croissance épidermique sans présenter la toxicité de ce dernier. De ce fait les complexes glycoprotéiques peuvent être utilisés pour faciliter la cicatrisation de la peau et de l'épiderme.

En raison de leurs remarquables propriétés cicatrisantes illustrées plus loin dans la partie expérimenta-

le, les complexes glycoprotéiques selon l'invention, peuvent être utilisés dans le traitement des brûlures de toutes origines, dans le traitement des grands brûlés, des érythèmes solaires, des plaies superficielles, des gercures, des crevasses, des engelures, des piqûres d'insectes, en chirurgie ou en chirurgie plastique, pour faciliter la cicatrisation, dans le vieillissement cutané, enfin en alopecie.

5 La dose usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple de 50 µg à 5 mg par jour en applications locales chez l'homme.

A titre de médicaments, les complexes glyco-protéiques de la présente demande peuvent être administrés en applications locales.

Les compositions pharmaceutiques correspondantes peuvent être, par exemple, solides ou liquides et
10 se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les crèmes, les gels, les pommades, les lotions, les laits ou huiles pour la peau, les gouttes, les collyres, les aérosols, les shampooings ou sous forme de liposomes ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose,
15 l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Le complexe glycoprotéique selon l'invention peut être préparé par un procédé qui consiste à cultiver sur un milieu solide ou liquide, une souche de bactéries gram (-), à récolter après complet développement
20 les corps microbiens, à procéder à une lyse de ces derniers, à recueillir le lysat, à traiter ce dernier au moyen d'un ou de plusieurs solvants organiques et à recueillir le produit brut résultant, procédé caractérisé en ce que l'on met ce dernier en solution aqueuse, centrifuge, recueille le surnageant et lyophilise.

Dans le procédé ci-dessus décrit, la lyse des corps microbiens est avantageusement une lyse enzymatique, le traitement du lysat au moyen d'un ou de plusieurs solvants organiques est avantageuse-
25 ment réalisé en effectuant successivement un traitement au moyen de l'acétone et du méthanol. Selon une variante du procédé le surnageant provenant de l'extraction au moyen d'un ou de plusieurs solvants organiques peut également être précipité au moyen de l'éthanol puis être centrifugé avant d'être remis en solution aqueuse puis être lyophilisé.

Le procédé de préparation de l'extrait brut de *Klebsiella pneumoniae* a été décrit dans la demande de
30 brevet français n° 2574429.

Le procédé de préparation de l'extrait brut d'*Hafnia* a quant à lui été décrit dans la demande de brevet français n° 2378855.

Les procédés de préparation des extraits bruts d'*Entérobacter cloacae* et d'*Escheria coli* ont quant à eux été décrits dans les demandes de brevets français n° 2315945 et 2405298.

35 En opérant de la même manière que dans les brevets précités, on peut préparer des extraits bruts de *Klebsiella Ozoenae*, de *Pseudomonas aeruginosa* ou de *Proteus*.

Il va être donné maintenant à titre non limitatif des exemples de mise en oeuvre de l'invention.

40 **EXEMPLE 1 : complexe glycoprotéique extrait de *Klebsiella pneumoniae***

L'extrait acétone/méthanol lyophilisé obtenu au stade C de l'exemple 1 de la demande de brevet français n° 2574429 est remis en solution dans l'eau distillée à la concentration de 20 g/litre et placé sous agitation pendant 16 h à 4° C. La solution est centrifugée à 14 000 g pendant 30 minutes à 15° C. Le
45 surnageant est lyophilisé pour obtenir le complexe glycoprotéique de *Klebsiella pneumoniae*.

On obtient 20 g/l de fermenteur de complexe glycoprotéique extrait de *Klebsiella pneumoniae* (souche I.163 déposée à l'Institut Pasteur de Paris).

50 **EXEMPLE 2 : complexe glycoprotéique extrait de *Klebsiella pneumoniae***

L'extrait acétone/méthanol lyophilisé obtenu au stade C de l'exemple 1 de la demande de brevet français n° 2574429 est remis en solution dans l'eau distillée à la concentration de 20 g/litre et placé sous agitation pendant 16 h à 4° C. La solution est ensuite centrifugée à 14 000 g pendant 30 minutes à 15° C.
55 Le surnageant est précipité par 3 volumes d'éthanol absolu et centrifugé à 14 000 g pendant 30 minutes à 4° C.

Le culot est alors remis en solution dans de l'eau distillée et lyophilisé. On obtient 10 g/l de fermenteur de complexe glyco-protéique extrait de *Klebsiella pneumoniae* (souche I.163 déposée à l'Institut Pasteur de

Paris).

EXEMPLE 3 : complexe glycoprotéique extrait d'Hafnia (souche Institut Pasteur n° I.868)

L'extrait acétone/méthanol lyophilisé obtenu au stade C de l'exemple 1 de la demande de brevet français n° 2378855 est remis en solution dans l'eau distillée à la concentration de 20 g/litre et placé sous agitation pendant 16 h à 4 °C. La solution centrifugée à 14000 g pendant 30 minutes à 15 °C.

Le surnageant est lyophilisé pour obtenir le complexe glycoprotéique extrait d'Hafnia.

EXEMPLE 4 : complexe glycoprotéique extrait d'Entérobacter cloacae (souche Institut Pasteur n° I.869)

En opérant comme indiqué à l'exemple 3 ci-dessus, mais au départ de l'extrait sec obtenu au stade C de l'exemple 1 de la demande de brevet français n° 2315945, on a obtenu après lyophilisation le complexe glycoprotéique extrait d'Entérobacter cloacae.

EXEMPLE 5 : complexe glycoprotéique extrait d'Escherichia coli (souche Institut Pasteur n° I.870)

En opérant comme indiqué à l'exemple 3, ci-dessus, mais au départ du produit obtenu au stade C de l'exemple 1 de la demande de brevet français n° 2405298, on a obtenu après lyophilisation le complexe glycoprotéique extrait d'Escherichia coli.

EXEMPLE 6 : pommade cicatrisante

On a préparé une pommade cicatrisante répondant à la formule :

- complexe glycoprotéique extrait de Klebsiella pneumoniae (exemple 1)	0.5 g
- excipient q.s.p.	100 g

EXEMPLE 7 : pommade cicatrisante

On a préparé une pommade cicatrisante répondant à la formule :

- complexe glycoprotéique extrait d'Hafnia (exemple 3)	2 g
- excipient q.s.p.	100 g

ETUDE DE L'ACTIVITE CICATRISANTE

Culture

Des fibroblastes de derme humain sont multipliés en culture monocouche dans du Milieu de Eagle avec sels de Earle (EMEM, Laboratoires Boeringher) contenant 10 % de sérum de veau foetal (Laboratoires Flow). Les expériences sont effectuées avec des cultures variant de 7 à 10 passages.

Des gels tridimensionnels de 30 ml sont réalisés, en mélangeant 13,8 ml de EMEM (1,76 fois concentré), 2,7 ml de sérum de veau foetal ou de EMEM (selon les expériences), 9 ml de collagène acido-

soluble extrait à partir de tendons de queues de rats (3 mg/ml dans de l'acide acétique 1/1000), 1,5 ml de NaOH 0,1N et 3 ml de suspension de fibroblastes dans du EMEM (4×10^5 cellules/ml). Ce mélange est placé à 37°C dans des boîtes de Pétri de bactériologie de 100 mm de diamètre pour permettre la polymérisation du collagène et la formation d'un gel dans lequel les fibroblastes sont répartis en trois dimensions.

Des biopsies circulaires de 1 mm de diamètre sont prélevées dans des fragments de peau saine provenant de chirurgie réparatrice (plasties mammaires de femmes âgées de 20 à 45 ans). Selon les expériences ces biopsies sont implantées au centre des dermes équivalents dès la formation du gel, ou collées par une goutte de collagène sur des dermes dont la contraction est stabilisée (au 5ème jour). Dans le dernier cas, le collage de l'implant est réalisé soit sur dermes vivants, soit sur dermes dont les fibroblastes sont tués par choc osmotique avant l'épidermisation.

Traitement par le complexe glycoprotéique

Le complexe glycoprotéique étudié est dissout au moment du traitement dans du sérum de veau foetal, de façon qu'il soit à une concentration finale dans la culture de 0,0005 ‰, 0,005 ‰, 0,05 ‰, 0,5 ‰ et 5 ‰.

Le complexe glycoprotéique est ajouté à partir du 5ème jour, une fois que les fibroblastes ont remanié la matrice de collagène, et donc que le traitement par le complexe glycoprotéique n'a plus d'effet sur cette fonction.

La durée totale du traitement est de 13 jours. Le milieu est renouvelé, avec ou sans complexe glycoprotéique deux fois par semaine, en prenant garde à ce que les cultures soient toujours en immersion. Dans toutes les expériences les différents échantillons sont en 3 exemplaires.

Evaluation quantitative de l'épidermisation

A la fin de chaque expérience, les peaux équivalentes sont transférées dans des boîtes de Pétri de 60 mm de diamètre, incubées 1 heure à 37°C dans 3 ml de milieu de culture contenant 2 μ Ci/ml de thymidine tritiée (6^{-3} H Thymidine, 25 Ci/mM, CEA). Puis les spécimens sont incubés 30 min. à 37°C dans du sulfate de Bleu du Nil (Sigma) à la concentration finale de 1/10000, et rincés 15 min. à la température du laboratoire dans du NaCl 9 ‰, ce qui permet de bien visualiser l'épiderme qui s'est développé à la surface du derme équivalent à partir de l'implant initial.

La surface épidermée est alors mesurée par planimétrie à l'aide d'un analyseur d'images (Nachet NS 1000).

L'étude est effectuée comparativement avec des cultures en absence et en présence d'EGF (20 mg/ml).

Les résultats figurant dans le tableau I ci-après sont la moyenne de 3 déterminations. Ces résultats montrent que les complexes glycoprotéiques tels que définis ci-dessus sont de puissants facteurs de croissance, souvent plus efficaces que l'EGF dans la stimulation de la croissance épidermique.

TABLEAU I

Produit étudié	Surface en mm ²				
	Contrôle sans EGF	Contrôle EGF	Complexe glyco-protéique		
		20 mg/ml	0,5 µg/ml	5 µg/ml	50 µg/ml
-	36,34	379,77	31,53	142,00	413,00
Ex. 2					
Ex. 3	16,20	192,23	40,15	73,80	133,63
-					
Ex. 1					
Ex. 3					

Revendications

1) Utilisation de complexes glycoprotéiques extraits de bactéries gram (-), pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau.

2) Utilisation de complexes glycoprotéiques selon la revendication 1, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de bactéries gram (-) choisies dans le groupe formé par *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia*, *Entérobacter cloacae*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Ozoenae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus*.

3) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon la revendication 1 ou 2, pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation cutanée dans le traitement des brûlures de toutes origines, dans le traitement des ulcères de la peau, en chirurgie et en alopecie.

4) Utilisation de complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche de *Klebsiella pneumoniae* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I-163.

5) Utilisation de complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche d'*Hafnia* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.868.

6) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche d'*Entérobacter cloacae* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.869.

7) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche d'*Escherichia Coli* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.870.

8) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche de *Klebsiella Ozoenae* capsulée type 4 déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.871.

9) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits des souches de *Pseudomonas aeruginosa* déposées à l'ATCC sous le n° 21630 et à l'Institut Pasteur à Paris sous les n° I.872, I.873, I.874.

10) Utilisation des complexes glycoprotéiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les complexes glycoprotéiques sont extraits de la souche de *Proteus* déposée à l'Institut Pasteur à Paris sous le n° I.875.

11) Procédé de préparation des complexes glycoprotéiques tels que définis à la revendication 1 à 2, qui consiste à cultiver sur un milieu solide ou liquide, une souche de bactéries gram (-), à récolter après complet développement les corps microbiens, à procéder à une lyse de ces derniers, à recueillir le lysat, à traiter ce dernier au moyen d'un ou de plusieurs solvants organiques et à recueillir le produit brut résultant, procédé caractérisé en ce que l'on met ce dernier en solution aqueuse, centrifuge, recueille le surnageant et lyophilise.

12) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que le surnageant provenant de l'extraction au moyen d'un ou de plusieurs solvants organiques est précipité au moyen de l'éthanol puis est centrifugé avant d'être remis en solution aqueuse et d'être lyophilisé.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Numéro de publication: **0 404 660 A3**

12

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

21 Numéro de dépôt: **90401722.5**

51 Int. Cl.5: **A61K 37/02**

22 Date de dépôt: **19.06.90**

30 Priorité: **20.06.89 FR 8908194**

43 Date de publication de la demande:
27.12.90 Bulletin 90/52

84 Etats contractants désignés:
CH DE FR GB IT LI NL

88 Date de publication différée du rapport de
recherche: **04.12.91 Bulletin 91/49**

71 Demandeur: **ROUSSEL-UCLAF**
35, Boulevard des Invalides
F-75007 Paris(FR)

72 Inventeur: **Bonfils, Armelle**
21, rue A. Crapotte
F-78700 Conflans Sainte Honorine(FR)
Inventeur: **Smets, Pierre**
137, Avenue du Maréchal Leclerc
F-78670 Villennes Sur Seine(FR)
Inventeur: **Zalisz, René**
20, rue Delattre de Tassigny
F-95180 Menucourt(FR)

74 Mandataire: **Fritel, Hubert et al**
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville(FR)

54 **Utilisation de complexes glycoprotéines extraits de bactéries gram (-) pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau et procédé de préparation.**

57 **Utilisation de complexes glycoprotéiques extraits de bactéries gram (-) , pour la fabrication d'un médicament facilitant la cicatrisation de la peau et procédé de préparation de ces complexes.**

EP 0 404 660 A3



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 1722

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	GB-A-2 157 566 (ROUSSEL-UCLAF) * En entier *	1-3,5,11, 12	A 61 K 37/02
Y	---	6-10	
X	PHLEBOLOGIE, vol. 36, no. 2, 1983, pages 203-208, Paris, FR; G. MEGRET: "Une nouvelle thérapeutique locale dans le traitement des ulcères de jambe: le biostim crème" * En entier *	1-4	
Y	---	6-10	
D,X	FR-A-2 405 298 (LABORATOIRES CASSENNE) * En entier *	11,12	
Y	---	6-10	
D,X	FR-A-2 315 945 (LABORATOIRES CASSENNE) * En entier *	11,12	
Y	---	6-10	
D,X	FR-A-2 378 855 (LABORATOIRES CASSENNE) * En entier *	11,12	
A	---	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
D,X	FR-A-2 574 429 (ROUSSEL-UCLAF) * En entier *	11,12	A 61 K
A	-----	1-10	
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche La Haye		Date d'achèvement de la recherche 27 septembre 91	Examineur ORVIZ DIAZ P.
<div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div>X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention</div> <div>E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons &: membre de la même famille, document correspondant</div>			